

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N° 550

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

André DAUNOIS

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 27 Juin 1908, à Verdun (Meuse)

L'emploi de l'insuline huileuse chez les Diabétiques

Travail du service du Professeur M. LABBÉ

Président de thèse : M. LABBÉ, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1932

ANNÉE 1932

N^o

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

André DAUNOIS
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 27 Juin 1908, à Verdun (Meuse)

**L'emploi de l'insuline huileuse
chez les Diabétiques**

Travail du service du Professeur M. LABBÉ

Président de thèse : M. LABBÉ, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1932

I. — PROFESSEURS

Le Doyen..... M. BALTHAZARD

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales....	BAUDOUIN. .
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	LENORMANT.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LEPER.
Hygiène et Médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie..	MAURICE VILLARET.
Clinique médicale.....	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	MARCEL LABBÉ.
	LEREBoullet.
	NOBÉCOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants.....	
Clinique des maladies mentales et des ma- ladies de l'encéphale.....	
Clinique des maladies cutanées et syphi- litiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	LEJARS.
Clinique ophtalmologique.....	GOSSET.
Clinique urologique.....	TERRIEN.
Clinique d'accouchements.....	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique gynécologique.....	BRINDEAU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopé- die	JEANNIN.
Clinique thérapeutique médicale.....	J.-L. FAURE.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	RATHERY.
Clinique propédeutique.....	LEMAITRE.
Clinique de la Tuberculose.....	PIERRE DUVAL.
Professeur sans chaire.....	SERGENT.
	LÉON BERNARD.
	MAUCLAIRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Neurologie et Psychiatrie.....	ALAJOUAN.
Pathologie médicale.....	AUBERTIN.
Pathologie médicale.....	BÉNARD HENRI.
Pathologie chirurgicale.....	BROCQ.
Pathologie médicale.....	BRULÉ.
Pathologie chirurgicale.....	CADENAT.
Pathologie médicale.....	CATHALA.
Pathologie médicale.....	CHABROL.
Physiologie	CHAILLEY-BERT.
Pathologie médicale.....	CHEVALLIER.
Physique	DOGNON.
Pathologie médicale.....	DONZELOT.
Obstétrique	ECALLE.
Urologie	FEY.
Bactériologie	GASTINEL.
Pathologie chirurgicale.....	GATELLIER.
Pathologie chirurgicale.....	DE GAUDART D'ALLAIN
Histologie	GIROUD.
Pathologie médicale.....	HARVIER.
Pharmacologie	HAZARD.
Anatomie	HOVELACQUE.
Anatomie pathologique.....	HUGUENIN.
Pathologie médicale.....	HUTINEL.
Hygiène	JOANNON.
Chimie biologique.....	LABBÉ HENRI.
Pathologie médicale.....	LAROCHE GUY.
Pathologie chirurgicale.....	LEVEUF.
Neuro-psychiatrie	LÉVY-VALENSI.
Pathologie médicale.....	LIAN.
Histologie	MILLOT.
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Pathologie médicale.....	MOREAU.
Pathologie chirurgicale.....	MOULONGUET.
Pathologie chirurgicale.....	MOURE.
Histologie	MULON.
Anatomie pathologique.....	OBERLING.
Anatomie	OLIVIER.
Médecine légale.....	PIÉDELIEVRE.
Obstétrique	PORTES.
Pathologie chirurgicale.....	QUÉNU.
Physiologie	RICHET Fils.
Chimie biologique	SANNIE.
Dermatologie et syphiligraphie.....	SÉZARY.
Pathologie médicale.....	VALLÉRY-RADOT.
	(Pasteur).
Obstétrique	VAUDESCAL.
Ophthalmologie	VELTER.
Histologie	VERNE.
Obstétrique	VIGNES.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Obstétrique	GUENIOT.
Anatomie pathologique.....	LEQUEUX.
Parasitologie	LEROUX.
Histologie	NEVEU-LEMAIRE.
Physique	RETTNER.
	ZIMMERN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

(ANNEXE)

A TITRE PERMANENT

MM.

Clinique médicale.....	ABRAMI.
Clinique médicale.....	CHIRAY.
Clinique médicale.....	DEBRÉ.
Clinique médicale.....	DUVOIR.
Clinique chirurgicale.....	HEITZ-BOYER.
Clinique chirurgicale.....	BASSET.
Clinique chirurgicale.....	CHEVASSU.
Clinique chirurgicale.....	MATHIEU.
Clinique chirurgicale.....	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale.....	PROUST.
Clinique chirurgicale.....	SCHWARTZ.
Clinique chirurgicale.....	LE LORIER.
Clinique obstétricale.....	LEVY-SOLAL.
Clinique obstétricale.....	METZGER.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.....	MAUCLAIRE, profes- seur sans chaire.
Stomatologie	FREY.
Education physique.....	CHAILLEY-BERT.
Radiologie clinique.....	LEDOUX-LEBARD.
Puériculture	WEIL-HALLE.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES GRANDS-PARENTS

A MA MERE, A MON PERE

A MA SŒUR, A MON FRERE

A TOUTE MA FAMILLE

A Madame MARGUERITE M...

*Témoignage d'une affection qui ne
se démentira jamais.*

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur MARCEL LABBÉ
PROFESSEUR DE LA CLINIQUE MÉDICALE DE L'HÔPITAL
DE LA PITIÉ
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

*Qui, après nous avoir accueilli
dans son service, a bien voulu
nous faire le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse. Qu'il veuille bien accepter
le témoignage de notre profonde
reconnaissance.*

A Monsieur le Docteur RAOUL BOULIN

MÉDECIN DES HÔPITAUX

Qui fut l'inspirateur de cette thèse.

*Il n'a cessé de nous témoigner le
plus bienveillant intérêt et nous
a permis de profiter dans le ser-
vice du Professeur M. Labbé,
d'un enseignement qui nous
sera très utile.*

*Qu'il soit assuré de notre vive et
respectueuse gratitude.*

A Monsieur le Docteur NEPVEUX

*Qui, si obligeamment, a mis à
notre disposition les ressources
de son Laboratoire.*

A Monsieur le Docteur HOUDARD

CHIRURGIEN DES HOPITAUX

A Monsieur le Docteur MAURER

CHIRURGIEN DES HOPITAUX

A Monsieur le Docteur GARRELON

CHEF DE LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE A LA
FACULTÉ DE MÉDECINE

A Messieurs les Docteurs POUMEAU-DELILLE, DELA-
LANDE, DELARUE, PERRIN, VIOLE, ESCALIER,
JUSTIN-BESANÇON, AZERAD.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

M. le Professeur SERGENT.

M. le Professeur LEJARS.

M. le Docteur JOUSSET.

M. le Docteur ROBINEAU.

Externat :

M. le Docteur RIST.

M. le Professeur Agrégé R. PROUST.

M. le Professeur Agrégé ECALLE.

M. le Professeur Agrégé VILLARET.

M. le Docteur BROUARDEL.

INTRODUCTION

Le traitement des diabètes graves a été, comme on le sait, profondément modifié par l'introduction dans la thérapeutique, de la médication insulinique.

Auparavant, alors qu'on ne disposait que de la diététique, on n'avait guère de prise que sur les diabètes sans dénutrition. Grâce à la cure de jeûne et au régime, on arrivait dans ces cas, à faire baisser ou disparaître la glycosurie et à ramener la glycémie au voisinage de la normale. Dans les diabètes avec dénutrition, le problème était beaucoup plus ardu et même avec les cures de jeûne les plus strictes, il arrivait souvent de ne pouvoir faire disparaître qu'incomplètement la glycosurie et l'acidose et de ne pouvoir ramener que très approximativement la glycémie à la normale. Et encore, ces résultats imparfaits n'étaient-ils souvent obtenus qu'au prix d'une atteinte profonde de l'état général des malades, parfois d'un amaigrissement considérable. Avec l'insuline, la question s'est trouvée complètement transformée.

L'insuline a permis, en effet, d'attaquer avec succès les diabètes avec dénutrition, tout en donnant aux malades, un régime suffisamment copieux pour leur permettre, non seulement de se maintenir en équilibre, mais encore de rétablir à peu près intégralement leur état général altéré par l'évolution même de leur diabète.

Cependant le traitement par les préparations aqueuses d'insuline ne donne pas toujours un résultat absolument favorable quant à la réduction des grandes caractéristiques du diabète : hyperglycémie et glycosurie, acidose et acétonurie.

En effet dans certains cas de diabète avec dénutrition traités par l'insuline, on est rapidement obligé d'arrêter le traitement avant que ces caractéristiques n'aient complètement disparu car, dans ces cas, l'insuline est susceptible de provoquer des accidents dans deux ordres de circonstances.

Dans un premier cas, il s'agit de diabètes nécessitant des quantités considérables d'insuline : 100, 120 unités par jour. Ce fait, qui est rare dans les diabètes non compliqués, n'est pas exceptionnel en cas d'association avec une tuberculose par exemple. Si chez de tels malades, on injecte l'insuline en 3 fois, à raison de 30 à 40 unités par injection, il est fréquent d'avoir des accidents d'hypoglycémie et pourtant le nombre des injections, déjà considérable, ne peut guère être augmenté.

Dans un deuxième ordre de fait, il s'agit de sujets chez qui la glycosurie et l'hyperglycémie cèdent beaucoup plus rapidement à l'insuline que l'acidose. Chez de tels malades (il s'agit souvent d'enfants), l'injection d'insuline même à des doses peu élevées détermine souvent des accidents d'hypoglycémie.

On voit que dans un cas comme dans l'autre, le problème se résume à essayer d'introduire dans l'organisme l'insuline sous une forme telle qu'elle y pénètre assez lentement pour ne pas abaisser brutalement la glycémie.

Aussi, divers essais de traitement du diabète avec de l'insuline mise en suspension dans de l'huile ont-ils de nouveau modifié ce problème qu'est quelquefois

le traitement. Des nombreux auteurs qui se sont occupés de la question, plusieurs pensent que cette méthode offre de grands avantages et que par conséquent, on doit l'employer dans la pratique courante, tout au moins dans certains cas. D'autres, au contraire, sont d'avis que l'insuline huileuse ne doit pas être employée car, d'après leurs essais, elle n'a pas une action supérieure à celle de l'insuline ordinaire et, dans certains cas, elle peut même constituer un véritable danger.

Nous avons refait ces essais dans le service du Professeur Marcel Labbé, à l'hôpital de la Pitié, en employant successivement plusieurs préparations d'insuline huileuse et c'en est le résultat que nous rapportons ici. Les effets ne nous ont pas paru assez satisfaisants pour que l'on puisse conclure d'une façon ferme en faveur de l'insuline huileuse. Cependant, dans certains cas, elle a paru avoir une action plus prolongée que l'insuline ordinaire. Malgré tout, nous pensons que de nouveaux essais sont encore nécessaires pour mettre la question au point et qu'en attendant, on ne peut songer à généraliser cette thérapeutique.

Avant d'exposer nos essais, il nous a semblé utile de rappeler brièvement les propriétés essentielles de l'insuline ordinaire, d'en montrer les inconvénients et de résumer les divers travaux parus sur l'insuline huileuse.

L'INSULINE

*Ses propriétés. — Son emploi en thérapeutique. —
Ses inconvénients*

Elle fut découverte par Banting et Best en 1922 à la suite de toute une série de recherches tendant à démontrer le rôle joué par le pancréas dans le métabolisme des hydrates de carbone.

Elle se prépare à partir de la glande fraîche, stabilisée. On utilise soit l'extraction par l'eau, soit l'extraction par l'alcool. Ces diverses méthodes ont pour effet d'entraîner avec l'insuline toute une série de corps, surtout d'ordre protéinique, intimement associés avec elle. Aussi doit-on purifier ces produits. En général, le produit contenant l'insuline se présente sous forme d'une poudre d'autant plus blanche que la purification a été plus poussée; c'est une poudre amorphe sans saveur et sans odeur caractéristiques. Elle est soluble dans l'eau à chaud ou à froid, dans l'alcool ordinaire, mais insoluble dans l'alcool absolu. Elle est précipitée de ses solutions aqueuses ou alcooliques par une forte acidification, mais l'addition de tricrésol, substance antiseptique, à la solution aqueuse de l'extrait ne diminue en rien son activité. La chaleur, la lumière, le temps ne semblent pas avoir sur elle une action destructive, tout

au moins sous nos climats. Au contraire, elle est détruite par certains agents chimiques comme l'ammoniaque, le permanganate de potasse, le bisulfite de soude et par la plupart des sucs digestifs.

Sa nature chimique est à peu près connue. Les récents travaux de Abel ont montré que « l'insuline cristallisée » de cet auteur renfermait au moins quatre acides aminés : histidine, lysine, cystine et arginine. Cette arginine peut donner par décarboxylation l'agmatine qui a une action fortement hypoglycémiante. Il semble qu'elle ne contienne pas du tout de matières grasses. Les matières minérales n'y existeraient qu'à l'état de traces. On y trouverait de notables quantités de phosphore organique, du soufre et des protéines.

Dès le début de la découverte de l'insuline, les auteurs canadiens spécifièrent que cet extrait ne produit pas d'effet lorsqu'il est donné par la bouche; l'administration du médicament ne peut se faire d'une manière efficace que par voie parentérale. Très vite, on s'est aperçu des inconvénients de cette nécessité et l'on a essayé de trouver un mode plus pratique d'administration. On s'est adressé d'abord au tube digestif qui, d'un bout à l'autre, s'est révélé à peu près inutilisable pour l'administration de l'insuline, quelle que fut la forme sous laquelle elle était absorbée. En frictions cutanées, l'insuline a bien une action, mais c'est une action très lente qui en exige des quantités énormes. Les voies respiratoires, nasales, conjonctivales en exigent, elles aussi de grosses quantités. Aussi la seule méthode pratique à l'heure actuelle, est-elle l'administration d'insuline par injections dans le milieu intérieur qui seront soit intraveineuses (effet très rapide et prononcé, mais très passager), soit intramusculaires (peu

d'intérêt, sauf si l'injection sous-cutanée est douloureuse), soit sous-cutanées. C'est la méthode de choix. Elles ne sont pas douloureuses avec les insulines employées actuellement, leur action est assez longue et elles sont très faciles à faire. Aussi comme le traitement du diabète par l'insuline est une œuvre de longue haleine et comme l'administration du médicament doit être répétée au moins deux fois par jour, peut-on confier aux malades le soin de faire leurs injections eux-mêmes à condition que la désinfection de la seringue, de l'aiguille et de la peau soit faite soigneusement et que le siège (quelconque d'ailleurs) de l'injection varie fréquemment de façon à éviter certaines réactions locales qui peuvent se produire.

L'insuline, employée en tant qu'agent thérapeutique du diabète, à côté de nombreuses autres propriétés, a, chez le diabétique, comme chez l'individu normal d'ailleurs, le pouvoir de faire diminuer et disparaître la glycosurie, de faire baisser l'hyperglycémie et même de provoquer de l'hypoglycémie.

L'effet obtenu varie :

a) suivant la qualité et la quantité d'insuline employée;

b) suivant le régime alimentaire du malade : plus ce dernier absorbe d'hydrates de carbone au-dessus de ce qu'il peut tolérer, plus il a besoin d'insuline pour maintenir sa glycémie à un taux normal;

c) suivant l'état individuel du diabétique, c'est-à-dire suivant la gravité du diabète et aussi suivant que le diabète est seul en cause ou bien qu'il s'y associe d'autres maladies telles qu'une tuberculose pulmonaire, une infection quelconque, une cirrhose, etc...

L'insuline provoque toujours une chute de la glycémie à jeun, chute d'autant plus marquée, plus prononcée, plus durable que la dose d'insuline employée est plus grande. En général, à la suite d'une injection sous-cutanée d'une dose moyenne, il se produit immédiatement une légère hyperglycémie à laquelle fait suite au bout de 20 à 30 minutes une chute de la glycémie qui atteint son maximum en deux à quatre heures. Le taux de la glycémie redevient normal au bout de six, douze ou même vingt-quatre heures (en pratique, on compte huit heures). L'emploi d'une forte dose a pour effet de prolonger l'action. Chez les malades à jeun, présentant une tolérance assez grande pour les hydrates de carbone (par rapport au régime alimentaire) on peut, en effet, à l'aide d'une seule injection d'insuline, si elle est suffisante, arriver à maintenir la glycémie à un taux normal. Mais cette manière d'agir peut faire dépasser le but que l'on se propose d'atteindre, en abaissant la glycémie bien au-dessous de son taux normal et exposer ainsi les malades à des accidents d'hypoglycémie plus ou moins sérieux.

Si l'insuline provoque une chute de la glycémie, l'absorption d'aliments, surtout s'ils contiennent des hydrates de carbone, provoque, au contraire, une élévation rapide de la glycémie, plus précoce, plus élevée, plus durable chez le diabétique que chez le sujet normal. Elle se manifeste, en général, 15 à 20 minutes après l'absorption d'hydrates de carbone et disparaît plus ou moins vite suivant la gravité du diabète, mais très souvent, commence à décroître dès la 3^e ou 4^e heure après l'ingestion d'aliments. Aussi, en opposant l'une à l'autre ces deux actions, peut-on arriver, dans des conditions spéciales pour chaque sujet d'ailleurs, à

supprimer et l'hyperglycémie et l'hypoglycémie, à la condition d'employer en temps voulu des doses convenables d'insuline et d'hydrates de carbone.

Comme l'hyperglycémie, la glycosurie est influencée par l'insuline qu'il s'agisse de glycosurie à jeun ou de glycosurie alimentaire. Certains auteurs ont cependant signalé la possibilité de diabètes dont les caractéristiques seraient peu ou pas influencées par le traitement insulinique. C'est ce qu'ils ont appelé les diabètes insulino-résistants. M. M. Labbé a montré que ces diabètes insulino-résistants n'existent pas en réalité. Ils ne sont insulino-résistants qu'en apparence. Dans ces cas, on se trouve toujours en présence de diabétiques suivant mal leur régime ou bien ne recevant pas d'insuline en quantité suffisante. Dans ces conditions, un échec se comprend fort bien.

La thérapeutique du diabète comprend deux éléments :

a) un régime que le malade devra observer rigoureusement après qu'on l'aura soigneusement établi d'après la tolérance du sujet pour les hydrates de carbone.

b) l'insuline. Comme ce n'est pas une substance chimique de nature parfaitement connue, il a été très difficile de la doser d'une manière absolument précise. Banting et Best ont établi une méthode d'étalonnage d'après l'action physiologique de l'insuline sur la glycémie normale de l'animal. D'après ce procédé, qui est encore universellement admis pour les préparations commerciales, l'unité est la quantité d'insuline qu'il faut pour abaisser en quatre heures, la glycémie normale d'un lapin de 2 kilos, à jeun depuis 16 à 24 heures, à

0 gr. 45 0/00, ce qui correspond à l'apparition des convulsions caractéristiques. Cette unité représente l'unité physiologique. Celle-ci étant trop élevée pour l'usage clinique, on a adopté une autre unité, l'unité clinique, qui est le tiers de l'unité physiologique. L'action hypoglycémiante de cette unité clinique équilibre sensiblement l'action hyperglycémiante d'un gramme d'hydrate de carbone. C'est du moins ce que l'on admet en pratique car c'est très variable (1 à 4 grs suivant les sujets).

Il faut employer l'insuline au moment voulu qui pour Murray Lyon et la plupart des auteurs, paraît être, d'après les variations de la glycémie dues à l'insuline et aux hydrates de carbone, un quart d'heure à une demie-heure avant l'ingestion d'aliments.

Il faut l'employer à doses convenables, ni trop petites, ni trop grandes. Dans le premier cas, en effet, l'hyperglycémie se produirait malgré l'insuline et dans le second, des accidents d'hypoglycémie pourraient survenir malgré les hydrates de carbone. Cependant, il est certain que pour un même sujet, soumis pendant plusieurs jours à un même régime et recevant chaque jour la même quantité d'insuline, l'effet de celle-ci peut-être plus marqué au bout de quelques jours de traitement qu'au début. De même il suffit le plus souvent de l'ingestion d'une petite quantité de glucose pour empêcher des accidents graves d'hypoglycémie. Aussi, en pratique, un repas complet, même relativement pauvre en hydrates de carbone pris une demie-heure après l'injection d'une dose moyenne d'insuline suffit à empêcher l'apparition d'accidents d'hypoglycémie.

Cependant, il ne faut pas compter pouvoir donner en une seule fois, la quantité totale d'insuline nécessaire

pour contrebalancer l'action hyperglycémisante de tous les repas d'une même journée. On peut évidemment augmenter la quantité d'insuline. L'hypoglycémie produite se maintient plus longtemps mais pas beaucoup plus longtemps car l'action antagoniste des aliments agit non seulement sur l'intensité de l'action de l'insuline, mais aussi sur la durée. Aussi pour que la glycémie se maintienne à un taux normal durant toute la journée (24 heures), il faut répéter l'administration d'insuline. Comme celle-ci a une durée d'action d'environ huit heures, il serait logique de fractionner la dose totale d'insuline et de l'introduire en 3 fois dans l'organisme, puis de faire suivre ces injections de repas. En appliquant ce raisonnement, on arrive ainsi à faire les injections à 6 h. du matin, à 14 heures et à 22 heures. Autrement dit, il faut bouleverser complètement la vie du diabétique. C'est une solution qui ne peut être adoptée que par un très petit nombre de malades. Aussi, en pratique, fait-on les injections à 7 heures, 12 heures et 19 heures, heures habituelles des repas. Les quantités d'insuline injectées ne sont pas égales chaque fois. On fait toujours plus d'insuline le soir car le malade va rester 12 heures sans en recevoir.

Ainsi l'emploi de l'insuline dans le traitement du diabète est-il subordonné à l'observation stricte de quelques règles :

Asepsie très grande, injections en temps voulu (une demi-heure avant les repas) de doses convenables (proportionnelles à la tolérance du malade en hydrates de carbone) et répétées. Si ces règles ne sont pas observées, on va au-devant soit d'un échec (le diabète continue son évolution), soit de malaises hypoglycémiques. Ceux-ci se voient d'ailleurs quelquefois quoique l'on ait

tout fait pour les prévenir. Ils ne sont pas toujours précoces, en effet. Lorsqu'ils le sont, ils sont vite calmés par le repas qui doit suivre l'injection d'insuline. Ceux qui sont difficiles à éviter sont les malaises tardifs survenant 6 ou 7 heures après l'injection ou réapparaissant à ce moment-là alors qu'ils avaient déjà été calmé par le repas.

L'administration de l'insuline en solution aqueuse injectée par voie sous-cutanée qui, par ailleurs, a permis de traiter avec succès bien des diabétiques, présente donc des inconvénients assez nombreux. En plus des malaises hypoglycémiques qui sont fréquents et dont il est quelquefois difficile d'empêcher l'apparition, il faut faire une place importante à la nécessité où l'on est de pratiquer chaque jour plusieurs injections. Et, cette obligation rend la cure particulièrement pénible. Elle entraîne pour le malade un inconvénient, une charge pécuniaire souvent, une perte de temps. Cette multiplication des injections ne correspond d'ailleurs pas à la sécrétion insulinaire normale qui, elle, est continue. En effet, en dépit de cette répétition, douze heures au moins s'écoulent sans que le malade soit sous l'influence de l'insuline et c'est fréquemment qu'on observe de la glycosurie au réveil alors qu'elle est nulle le reste de la journée. Enfin la répétition des injections d'insuline entraîne à la longue une disparition du tissu graisseux qui rendent les injections de plus en plus douloureuses.

LES DIVERS ESSAIS D'INSULINE A ACTION PROLONGEE

C'est pour pallier à tous ces inconvénients (possibilité d'accidents due à l'hypoglycémie, répétition des injections introduisant dans l'organisme à doses massives l'hormone déficiente alors que physiologiquement elle est fournie d'une façon continue en quantité correspondant aux nécessités) que de nombreux auteurs ont cherché à diminuer le nombre des injections d'insuline en s'efforçant de ralentir la résorption du médicament sous la peau.

A cet effet, Burgess, Campbel, Osman et Payne ont dissous l'insuline dans une solution de gomme arabique à 20 0/0. Chez le lapin, ils disent avoir obtenu ainsi en effet un peu plus prolongé. Krogh a cherché également à utiliser ce moyen. Mais il ne semble pas que les résultats obtenus aient été très intéressants. Il en est de même des tentatives de Lange et Schoen qui ont émulsionné l'insuline dans de la cholestérine et de Bertram qui l'a mélangée à une solution de caséine. Ces auteurs qui n'ont expérimenté que chez l'animal disent avoir obtenu quelques résultats. Mais leurs recherches en sont restées là.

Plus intéressantes sont les recherches de Strauch qui en publia le résultat en 1929 dans « The journal of

suline à action prolongée leur paraissaient encore d'action trop irrégulière, irrégularité due soit à leur instabilité, soit à des variations dans la valeur hypoglycémisante de la poudre d'insuline.

Leyton, en Angleterre, étudie lui aussi la question et voici comment il procède d'après une communication à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris (14 juin 1929) présentée par le Dr Rist.

Après un essai de suspension d'insuline dans de l'huile d'arachide (60 unités par cm³) qui n'est pas poursuivi car les injections sont trop douloureuses, il emploie une solution d'insuline dans de l'huile de ricin à raison de 100 unités par cm³. C'est une suspension stable dans laquelle l'insuline ne s'altère pas trop rapidement, mais elle est très visqueuse et pour pouvoir l'injecter on est obligé de la tiédir légèrement. Les injections ne sont pas très douloureuses et sont faites le matin avant le lever des malades.

Pour suivre l'action de sa préparation, Leyton étudie les variations de la glycémie pendant 24 heures, chez des malades soumis à un régime alimentaire constant à qui l'on administre successivement de l'insuline aqueuse en 3 fois ou de l'insuline huileuse en 1 fois.

De l'étude des trois cas rapportés par Leyton, il est bien difficile de tirer une conclusion favorable à l'insuline huileuse. Dans l'ensemble, la courbe de glycémie le jour où l'on administrait de l'insuline huileuse est un peu moins élevée que les jours où l'on injectait de l'insuline aqueuse, mais seulement à certaines phases. En outre les doses d'insuline huileuse en jeu étaient plus élevées que celles d'insuline ordinaire (3 fois plus fortes, en général) et des malaises d'hypoglycémie furent observées dans un cas.

Cette étude de l'insuline en suspension huileuse fut reprise en France et le 27 juin 1920, MM. Labbé et Boulin apportaient à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris les résultats de leurs travaux.

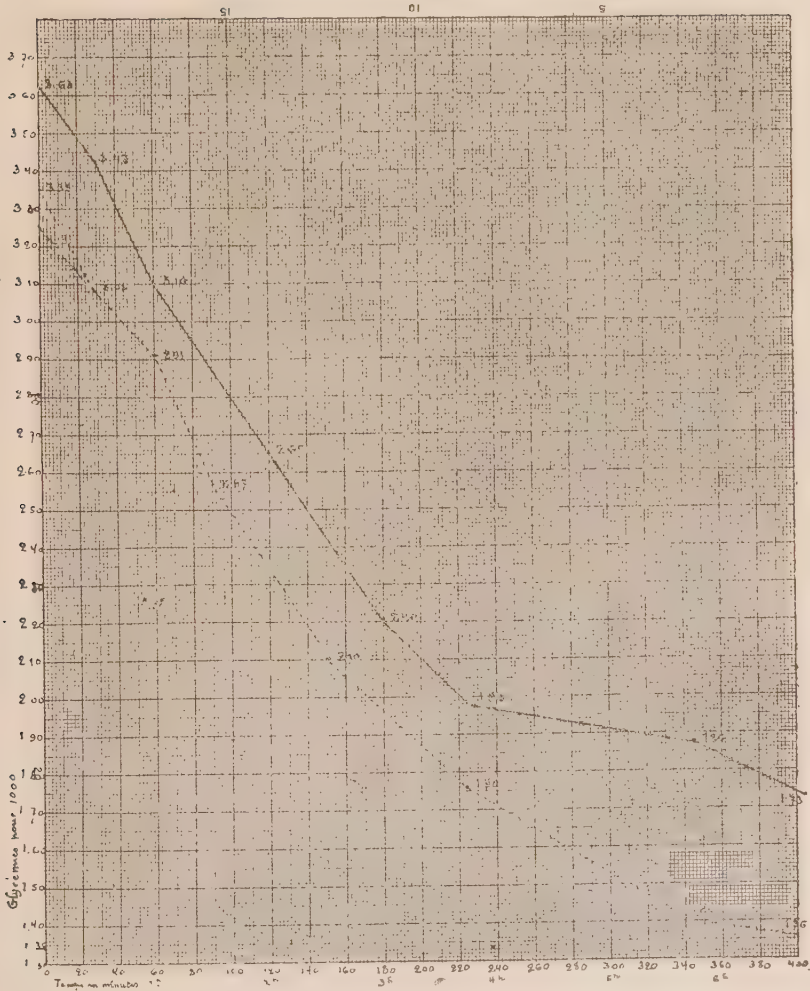
Ils emploient une insuline où 20 unités sont en suspension dans un cm³ d'huile d'olive stérilisée et lavée. Ils étudient l'action de cette insuline huileuse comparativement à celle de l'insuline aqueuse de trois façons :

1° en étudiant chez des malades laissés à jeun afin d'éviter les variations produits par les repas, la glycémie dans les heures qui suivent l'injection alternativement de 20 unités d'insuline ordinaire et de 20 unités d'insuline huileuse.

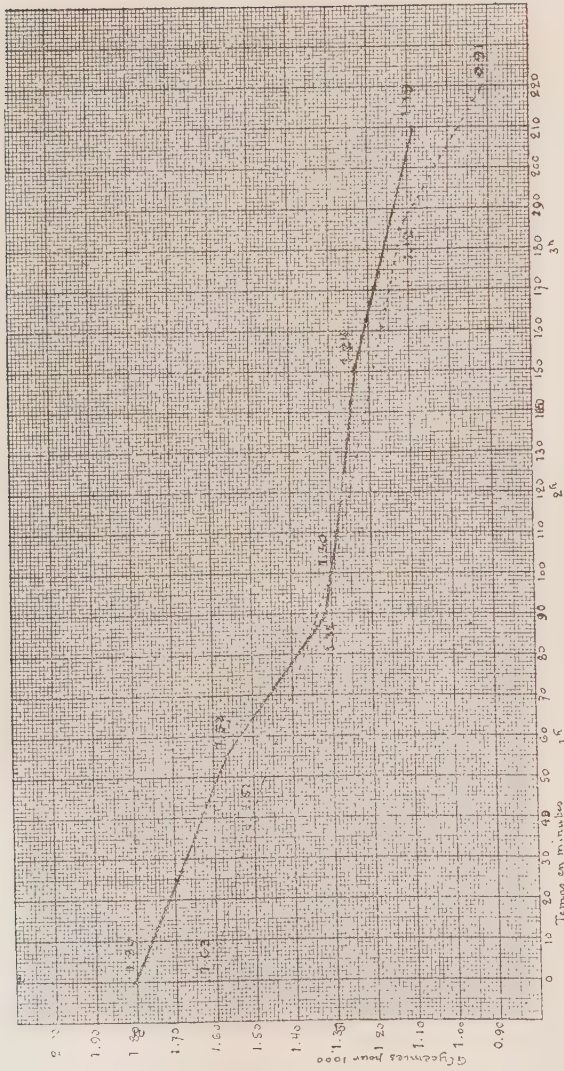
Les résultats en furent très voisins chez cinq malades soumis à cette première catégorie de recherches. Le point de départ, la glycémie à jeun, peut être pour un même malade quelque peu variable d'un jour à l'autre, mais l'allure générale de la courbe, l'importance de la chute glycémique est sensiblement la même quelque soit l'insuline mise en œuvre. La différence serait d'ailleurs plutôt en faveur de l'insuline ordinaire.

Les courbes ci-dessous que nous leur empruntons montrent bien cette similitude d'action.

COURBES DE RIV... et ZAN...



Riv... Diabétique acidotique.
 ———— épreuve à l'endopancrine.
 épreuve à l'insuline huileuse.



Zant.... Diabétique.
 ———— épreuve à l'endopancrine.
 épreuve à l'insuline huileuse.

2° en étudiant l'effet sur la glycosurie alternativement d'une dose donnée d'insuline ordinaire, puis de la même dose d'insuline huileuse. A cet effet, les malades étaient équilibrés pendant 8 à 10 jours de façon à obtenir une glycosurie fixe, puis on les soumettait alternativement pendant 8 à 10 jours à la même dose d'insuline ordinaire, puis d'insuline huileuse.

Les résultats de cette méthode furent nettement défavorables à l'insuline huileuse car pendant tout le temps où les malades y furent soumis, la glycosurie fut bien plus forte que lorsqu'ils recevaient de l'insuline ordinaire.

3° en cherchant chez des sujets présentant pour une dose donnée d'insuline ordinaire des accidents hypoglycémiques, si la même dose d'insuline huileuse était mieux supportée.

Chez les deux malades étudiés, le remplacement de l'injection hypoglycémiante d'insuline ordinaire par une injection de même dose d'insuline huileuse n'a pas fait disparaître les troubles observés et même chez l'un des deux malades, ces troubles d'hypoglycémie furent plus marqués.

La conclusion des deux auteurs est donc que l'emploi de l'insuline huileuse est à rejeter car :

Avec l'insuline huileuse, les courbes d'hypoglycémie sont les mêmes qu'avec l'insuline ordinaire;

L'action sur la glycosurie est nettement inférieure;

On n'obtient aucune diminution des malaises d'hypoglycémie;

Les injections sont plus douloureuses qu'avec l'insuline ordinaire.

MM. Chabanier, Lobo-Onell et Lelu (Presse Médi-

calé, 14 février 1931), arrivent à une conclusion opposée.

La formule de Strauch leur ayant donné des produits peu maniables, ils utilisent une préparation où l'eau est complètement supprimée et qui est ainsi constituée :

Huile d'olive	1 cm ³
Myricine	0 gr. 14 à 0 gr. 16
Métacholestérine	0 gr. 08
Poudre d'insuline :	en quantité correspondant à 100 unités cliniques.

Ce mélange est stable, très consistant à la température ambiante; cependant, il se fluidifie suffisamment après quelques instants de contact avec le corps sous les vêtements pour être injecté facilement. Enfin, il est, en général, bien toléré par les tissus.

Pour apprécier la valeur thérapeutique de cette suspension huileuse, M. Chabanier et ses collaborateurs l'appliquent dans les cas où l'attaque des diabètes graves par l'insuline en solution aqueuse donne le résultat le moins favorable, c'est-à-dire dans les cas où l'on est obligé d'arrêter le traitement par l'insuline aqueuse alors que les caractéristiques du diabète (hyperglycémie, glycosurie et acétonurie) n'ont pas encore disparu ou même conservent une valeur appréciable.

Dans les huit cas de diabète consomptif grave traité par l'insuline huileuse, M. Chabanier a pu, grâce à cette préparation, pousser l'attaque jusqu'à la réduction pratiquement totale des caractéristiques diabétiques alors qu'il était contraint, avec les préparations aqueuses, de limiter l'attaque à la seule obtention d'un état général meilleur, en laissant la glycémie, la glycosurie et même l'acétonurie conserver une valeur importante.

Et ce résultat a été obtenu avec des doses journalières d'insuline huileuse (qui ne fut jamais mal tolérée par les malades), nettement inférieures aux doses d'insuline aqueuse injectées auparavant dans les 24 heures et qui, cependant, n'étaient pas assez efficaces.

En présence de ces résultats, la conclusion de M. Chabanier est, qu'en principe, rien ne s'oppose à l'emploi systématique de l'insuline huileuse dans tout diabète qui menace de devenir consomptif. Cependant, il pense, qu'en pratique, on ne doit pas renoncer aux formes aqueuses, pour recourir d'emblée à la suspension huileuse dans tous les cas de diabète consomptif car l'expérience générale des injections huileuses montre que celles-ci sont susceptibles, lorsque leur emploi est prolongé, de déterminer des altérations tissulaires plus ou moins importantes. De plus le traitement par l'insuline exige une minutie très grande : distribution des prises d'hydrates de carbone différente de celle adoptée dans le cas de traitement par l'insuline ordinaire (augmentation du nombre des prises avec diminution de la quantité d'hydrates de carbone afférente à chaque prise), surveillance de la glycémie, interrogatoire précis du malade de façon à ne pas laisser passer une manifestation même larvée d'hypoglycémie. Aussi, en pratique, faudrait-il chaque fois que la chose sera possible recourir aux préparations aqueuses et réserver l'insuline huileuse aux cas où l'on est contraint pour une raison quelconque, d'arrêter le traitement par l'insuline aqueuse avant d'avoir obtenu un résultat complet.

Les résultats de M. Chabanier sont évidemment fort beaux. Mais, quand on lit les observations des auteurs, on ne peut s'empêcher de marquer un certain scepticisme; on sent qu'elles ne sont pas recueillies avec une

précision suffisante pour permettre des comparaisons légitimes. Si, en effet, on les regarde de près, on s'aperçoit que plusieurs de leurs diabétiques offrent dans la période de traitement par l'insuline aqueuse, des glycosuries qui sont inexplicables par le régime qui leur est fourni. C'est ainsi que dans 5 observations sur 8 rapportées par M. Chabanier dans l'article de la « Presse Médicale » du 14 février 1931, on trouve :

OBSERV. I. — Hydrates de carbone 60 gr.

Insuline aqueuse 180 unités.

Glycosurie 40 à 80 gr.

OBSERV. II. — Hydrates de carbone 100 gr.

Insuline aqueuse 140-160 unités.

Glycosurie 40 à 100 gr.

OBSERV. III. — Hydrates de carbone 60 à 70 gr.

Insuline aqueuse 180 unités.

Glycosurie 60 gr.

OBSERV. IV. — Hydrates de carbone 100 gr.

Potéine 60 gr.

Graisses 50 gr.

Insuline aqueuse 120 unités.

Glycosurie 150 gr.

OBSERV. VIII. — Hydrates de carbone 60 gr.

Glycosurie 50 gr.

Inuline aqueuse 90 unités.

Ces glycosuries formidables et sans causes apparentes font penser que les régimes n'ont pas été imposés avec exactitude; dans ces conditions, les observations, par suite, les résultats manquent totalement de valeur démonstrative.

M. Rathery, lui aussi, étudie l'action de cette insuline en solution huileuse (Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 30 octobre 1931), en traitant ses malades avec des insulines préparées d'après la formule de Bernhardt et Strauch, utilisant soit l'huile d'olive, soit l'huile de ricin. Ses malades étaient mis à des régimes déterminées et soigneusement étudiés avant d'être soumis à la médication insulinique. Comme M. Chabanier, il multiplie les prises d'hydrates de carbone au lieu de les réunir en 3 repas « quoiqu'en faisant ces recommandations, Chabanier reconnaisse implicitement que l'insuline huileuse a un moment maximum d'action, donc que sa résorption est irrégulière ».

Les malades ont été traités les uns par des injections quotidiennes d'insuline huileuse, les autres par des injections tous les trois jours.

Dans le premier groupe, trois malades supportèrent très bien leurs injections; chez deux autres, les symptômes diabétiques s'aggravèrent à tel point qu'on dut reprendre d'urgence l'insuline aqueuse qui arrêta immédiatement tous les accidents; chez un autre, l'administration d'insuline huileuse détermina des phénomènes d'hypoglycémie.

Dans le deuxième groupe, chez tous les malades, la glycosurie, les corps acétoniques, la glycémie subirent une augmentation importante.

Aussi pour M. Rathery, la conclusion la moins désavantageuse pour l'insuline huileuse est-elle que son action n'est pas constante quoiqu'elle soit douée d'une certaine activité manifeste surtout dans les premiers jours. Cette irrégularité dans l'action n'est d'ailleurs pas le plus gros inconvénient qu'il voit à l'emploi de l'insuline huileuse. Certains de ses malades en effet, ont

reçu en quelques jours des doses formidables (1.300 unités en 14 jours) et les caractéristiques de leur diabète n'ont été que peu ou pas modifiées.

Qu'est donc devenue l'insuline ainsi injectée? S'est-elle détruite ou a-t-elle été mise en réserve? Et si cette dernière hypothèse est vraie, quels accidents vont survenir si tout d'un coup, l'insuline se trouve résorbée?

Aussi cette inégalité dans la résorption du médicament condamne-t-elle d'une façon formelle et absolue l'emploi d'une thérapeutique qui peut faire courir aux malades de graves dangers.

NOS ESSAIS

Nous avons étudié l'action de l'insuline huileuse d'une part sur l'hyperglycémie, d'autre part sur la glycosurie de nombreux diabétiques du service du professeur Marcel Labbé, à l'hôpital de la Pitié. A cet effet, nous avons employé différentes solutions d'insuline huileuse, toute dérivées de la formule initiale de Bernhardt et Strauch.

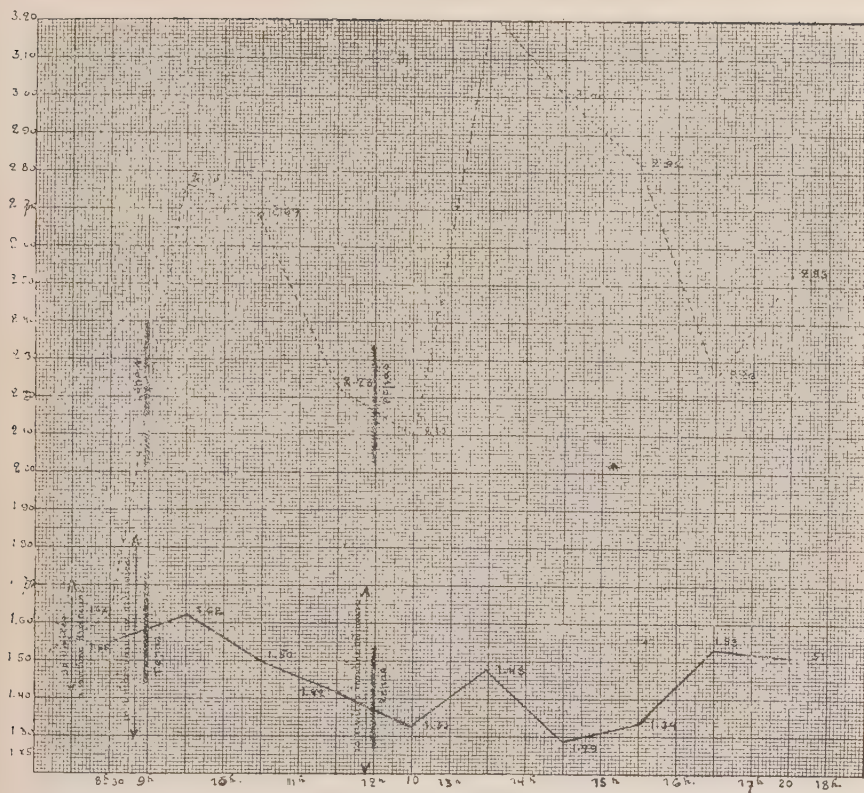
Au début de nos essais, nous avons utilisé une préparation d'insuline huileuse dont la consistance était très ferme grâce à une forte proportion de Métacholestérine et de myricine. La liquéfaction de cette préparation ne s'obtenait qu'à condition de la laisser pendant une heure à l'étuve à 37° et à peine en était-elle sortie qu'elle se solidifiait de nouveau.

Pour l'injecter, on était obligé de chauffer au préalable la seringue et de porter la préparation à une température de 45° ; d'ailleurs, à peine injectée sous la peau, avec quelques difficultés on le conçoit, elle se solidifiait. Aussi cette préparation semble n'avoir produit aucun effet utile. Elle répondait à la formule :

Huile d'olive	10 cm ³
Métacholestérine	0 gr. 80
Myricine	1 gr. 50
Poudre d'insuline, 40 unités par cm ³	

Nous l'avons utilisée chez un diabétique de 20 ans (Courbe I, Par...) atteint en même temps de tuberculose pulmonaire traitée par pneumothorax; dans une première expérience, le sujet a eu sa glycémie mesurée à jeun à 8 h. 30. Elle était de 1 gr. 55 pour 1.000. Il a pris à 9 h. son petit déjeuner en même temps qu'il recevait 10 unités d'endopancrine et à 12 h. son déjeuner en même temps qu'on lui injectait 10 autres unités d'endopancrine. Sa glycémie s'est maintenue assez constante, ne dépassant pas 1 gr. 62 pour 1.000 pour redescendre à 1 gr. 29 et remonter à 1 g. 51 au cours de la journée. Dans une autre expérience le sujet a reçu à 8 h. 30, 30 unités de la préparation d'insuline huileuse dont nous avons donné plus haut la composition. La glycémie qui était de 1 gr. 62 est montée après le petit déjeuner pris à 9 h. à 2 gr. 76, est redescendue à 2 gr. 10 à 12 h. 30. Après le déjeuner pris à 12 h. 30, la glycémie est remontée à 13 h. 30 à 3 gr. 22 pour redescendre à 2 gr. 26 à 16 h. 30. Sa glycémie moyenne (total des glycémies divisé par le nombre de prises) a été avec les 20 unités d'endopancrine de 1 gr. 45 pour 1.000, tandis qu'avec les 30 unités d'insuline huileuse elle a été de 2 gr. 52. Il semble donc bien que dans ce cas l'effet de l'usuline huileuse ait été à peu près nul. D'ailleurs, cette insuline huileuse n'a pas dû se résorber, car le lendemain et les jours suivants on retrouvait encore sous la peau le petit nodule formé par l'injection.

COURBE I PAR...



COURBE I

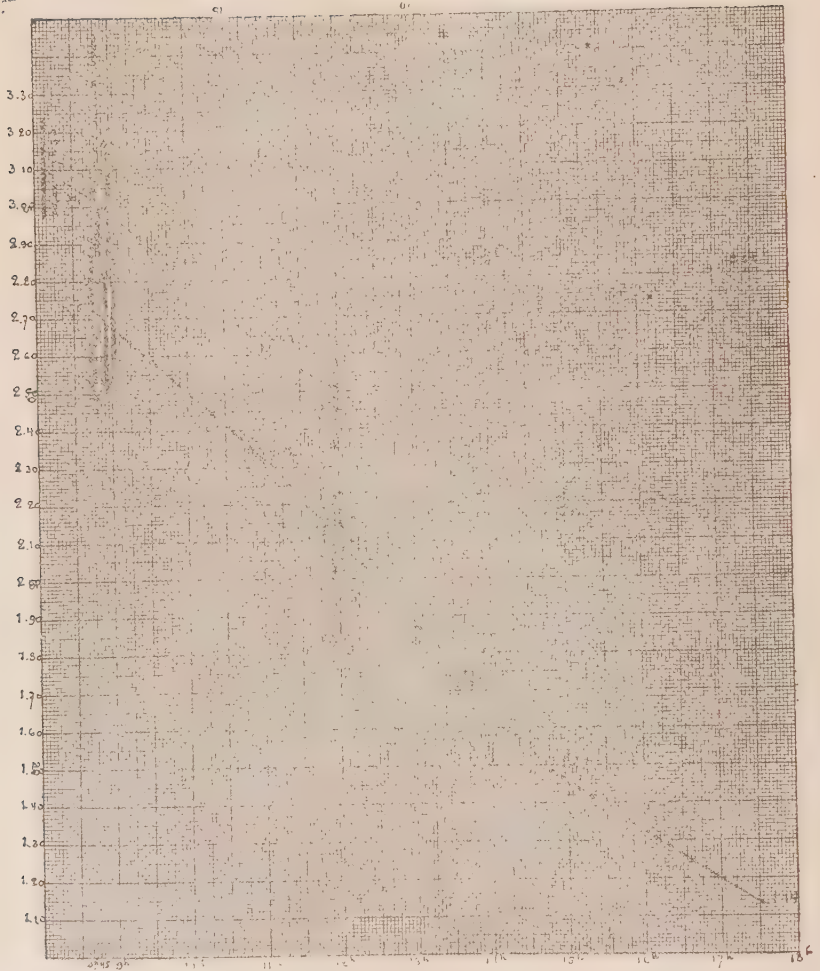
Par..... Diabétique.

..... épreuve, 30 unités insuline huileuse.

——— épreuve, 20 unités endopancrine en deux fois.

Nous avons encore refait deux autres expériences avec cette préparation. Les courbes II et III (Bri et Rik) montrent bien le même défaut d'action de l'insuline huileuse. Chez Bri, notamment, les nodules formés par l'injection demandèrent plusieurs mois pour disparaître.

COURBE II BRI...



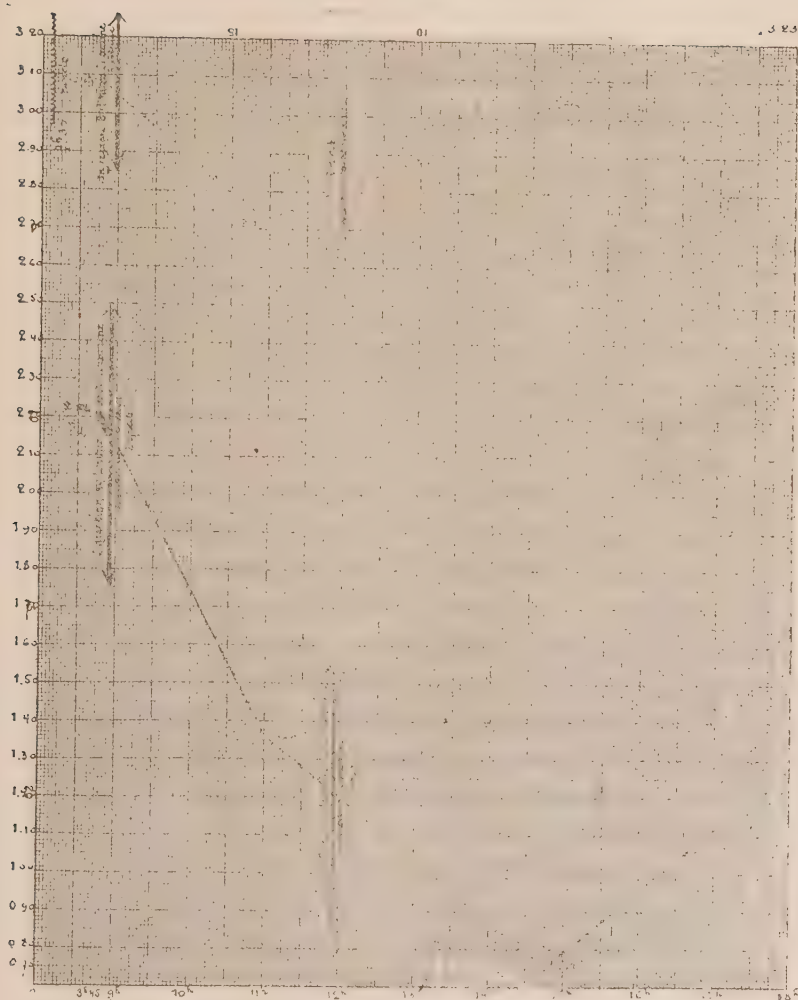
COURBE II

Bri.... Diabétique tuberculeux.

..... épreuve insuline huileuse 80 unités en une fois.

----- épreuve endopancrine 50 unités en 2 fois.

COURBES DE RIV... ET ZAN...



COURBE III

RIV.... Diabétique tuberculeux.

..... épreuve à l'insuline huileuse, 80 unités en une fois.

— — — — — épreuve à l'endopancrine 80 unités en deux fois.

Cette préparation d'insuline huileuse ne nous ayant donné aucun résultat, nous en avons essayé une autre où nous avons diminué la proportion de Metacholestérine et de Myricine de façon à la rendre plus facilement liquéfiable. Elle répondait à la formule suivante :

Huile d'olive	10 gr. 21
Metacholestérine	0 gr. 26
Myricine	0 gr. 50
Poudre d'insuline 40 unités par cm ³ .	

L'insuline y restait en suspension stable : cette préparation se liquéfiait à 33° et pratiquement il suffisait de la garder de 3 à 5 minutes dans la main pour pouvoir l'injecter.

Nous l'avons expérimentée chez 4 malades : deux sont restés à jeun durant toute l'épreuve; deux ont pris leur repas comme d'habitude, l'étude de l'évolution de la glycémie sous l'influence combinée de l'injection d'insuline et de l'alimentation nous paraissant préférable à la simple épreuve d'hypoglycémie à jeun, car on peut ainsi se faire une idée à peu près exacte des variations de la glycémie au cours de la journée normale d'un diabétique.

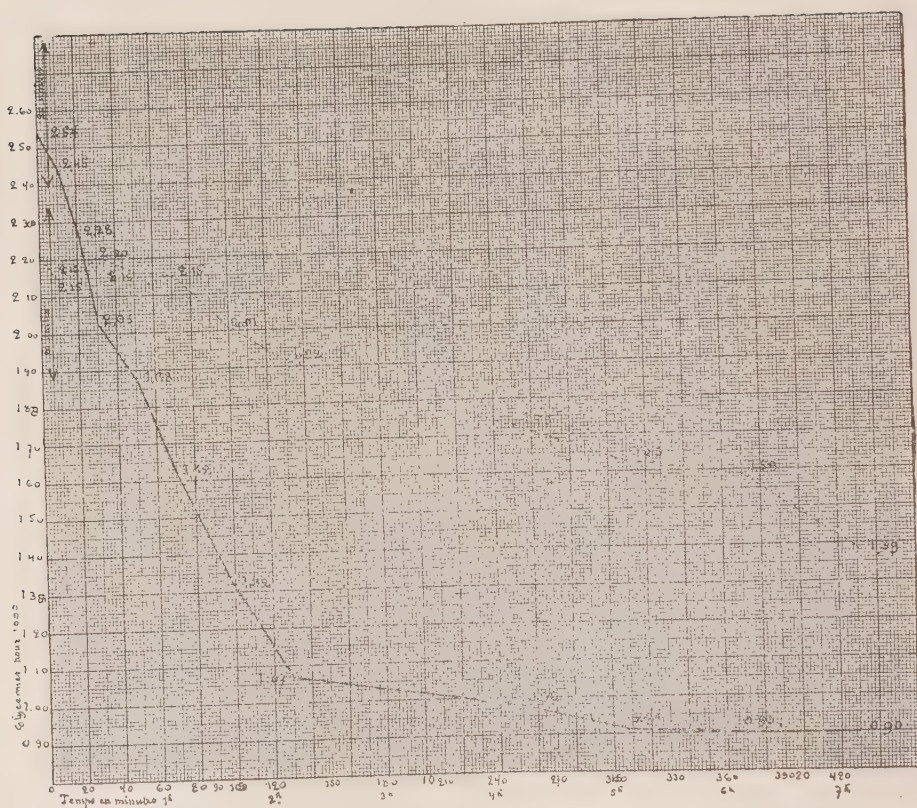
Dans un premier cas, chez une diabétique de 16 ans (courbe IV Ver), 20 unités d'endopancrine ont abaissé en 7 h. la glycémie de 2 gr. 54 à 0 gr. 90.

Un autre jour, l'injection de 20 unités d'insulaire huileuse a abaissé dans le même temps la glycémie de 2 gr. 20 à 1 gr. 39. La glycémie moyenne obtenue avec l'endopancrine a été de 1 gr. 57 et avec l'insuline huileuse, elle a été de 1 gr. 93. Ici, l'insuline huileuse a donc eu une action moins prononcée que l'insuline aqueuse.

Dans un deuxième cas (courbe V Fran), il s'agit d'une

diabétique de 29 ans qui est restée à jeun durant toute l'épreuve. La glycémie est à 1 gr. 10 au début de l'expérience. 20 unités d'endopancrine la font baisser à 0 gr. 53 une heure et demie après l'injection. Elle termine 5 h. après l'injection à 0 gr. 68. Le jour d'insuline huileuse, (20 unités) la glycémie débute à 1 gr. 65 et à 1 gr. 07 4 heures après l'injection et termine 5 h. après l'injection à 0 gr. 98. La glycémie moyenne a été pour l'endopancrine de 0 gr. 80 et pour l'insuline huileuse de 1 gr. 40. L'abaissement de la glycémie a été de 51,81 pour 100 avec l'endopancrine et de 39,75 pour 100 avec l'insuline huileuse. Dans ce cas encore, l'insuline huileuse a eu une action moindre que l'insuline ordinaire.

COURBE IV VER...



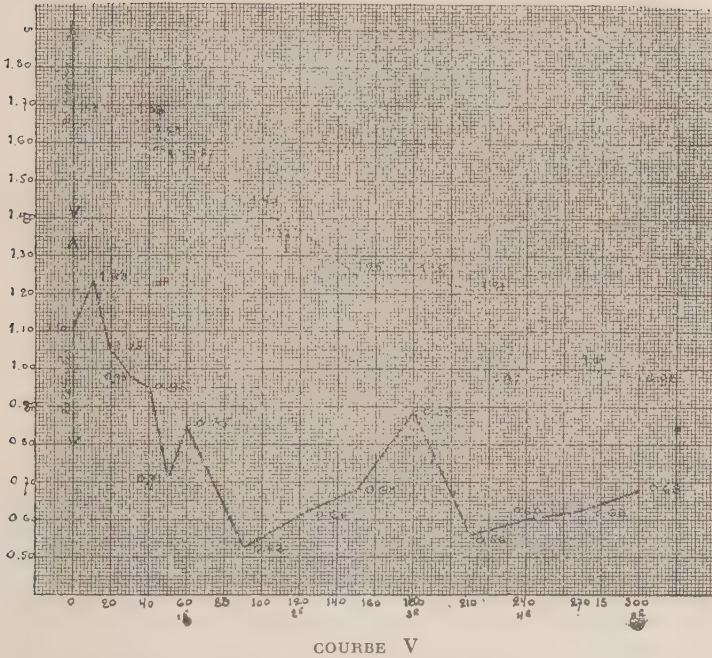
COURBE IV

Ver..... Diabétique, 16 ans.

..... épreuve à l'insuline huileuse, 20 unités en une seule fois.

— épreuve à l'endopancrine, 20 unités en une fois.

COURBE V FRAN...



Fran... diabétique.

..... épreuve à l'insuline huileuse, 20 unités en une seule fois.

————— épreuve à l'endopancrine, 20 unités en une fois.

Les courbes VI (Ech.. et VII) sont celles de 2 malades qui, les jours d'expérience ont mangé comme d'habitude et ont eu leurs injections aux heures habituelles. Il est évident que ces malades étant toujours restés au même régime, ont pris exactement la même quantité d'hydrate de carbone les jours d'expérience.

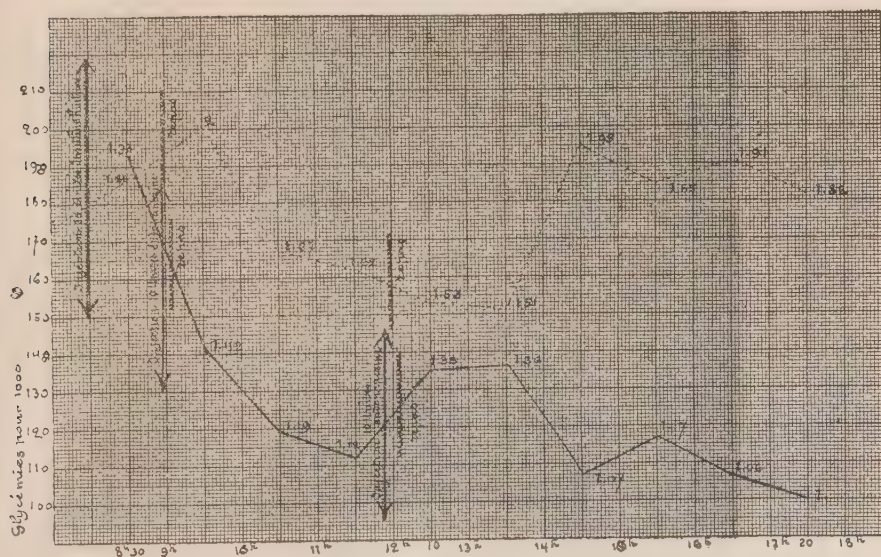
Ech... est un diabétique tuberculeux de 37 ans qui a été observé de 8 h. 30 à 18 h. Un premier jour, il a pris

à 9 h. du matin son petit déjeuner en même temps qu'on lui injectait 10 unités d'endopancrine; à midi, il a pris son déjeuner et de nouveau a reçu une injection de 10 unités d'endopancrine. Sa glycémie qui était de 1 gr. 93 à jeun s'est abaissée progressivement jusqu'à 1 gr. 12 pour remonter un peu après le déjeuner jusqu'à 1 gr. 36 et redescendre jusqu'à 1 gr. à 17 h. 30. Un autre jour, il a reçu en injection intramusculaire à 8 h. 30, 30 unités d'insuline huileuse et il a pris à 9 h. son petit déjeuner et à midi son déjeuner. Sa glycémie, partie de 1 gr. 76 s'est élevée à 2 gr. un peu après le petit déjeuner pour redescendre ensuite et remonter à partir de 14 h. A 17 h. 30, elle était de 1 gr. 82. La glycémie moyenne a été de 1 gr. 26 avec les 20 unités d'endopancrine et de 1 gr. 77 avec les 30 unités d'insuline huileuse. La chute de la glycémie a été de 48,18 pour 100 avec l'endopancrine et de 17,93 avec l'insuline huileuse. Dans ce cas encore, l'avantage est à l'insuline ordinaire bien que les doses injectées aient été plus faibles que celles d'insuline huileuse.

Fau... est une diabétique de 28 ans chez qui l'expérience a été conduite de la même façon. On a mesuré le premier jour à 8 h. 30 sa glycémie à jeun. Elle était de 1 gr. 33. Elle a pris à 9 h. son petit déjeuner et en même temps a reçu 10 unités d'endopancrine. Sa glycémie s'est abaissée à 11 h. 30 à 0 gr. 93 pour remonter à 14 h. 30 à 1 gr. 42 et redescendre ensuite légèrement. A la fin de la journée elle était à 1 gr. 30. Un autre jour, on lui a injecté à 8 h. 30, 30 unités d'insuline huileuse : à 9 h. elle a pris son petit déjeuner et à 12 h. son déjeuner. Sa glycémie s'est maintenue à un niveau assez constant pendant toute la journée avec cependant de petites os-

cillations. La glycémie moyenne a été avec 20 unités d'endopancrine de 1 gr. 25 et avec 30 unités d'insuline huileuse de 1 gr. 32. L'abaissement de la glycémie a été de 30.09 pour 100 avec l'endopancrine et de 18.62 pour 100 avec l'insuline huileuse. Dans cette observation, l'injection unique d'insuline huileuse a produit à peu près le même effet que les deux injections d'endopancrine, effet légèrement inférieur cependant. Les courbes ci-dessous illustrent bien ces faits :

COURBE VI ECH...



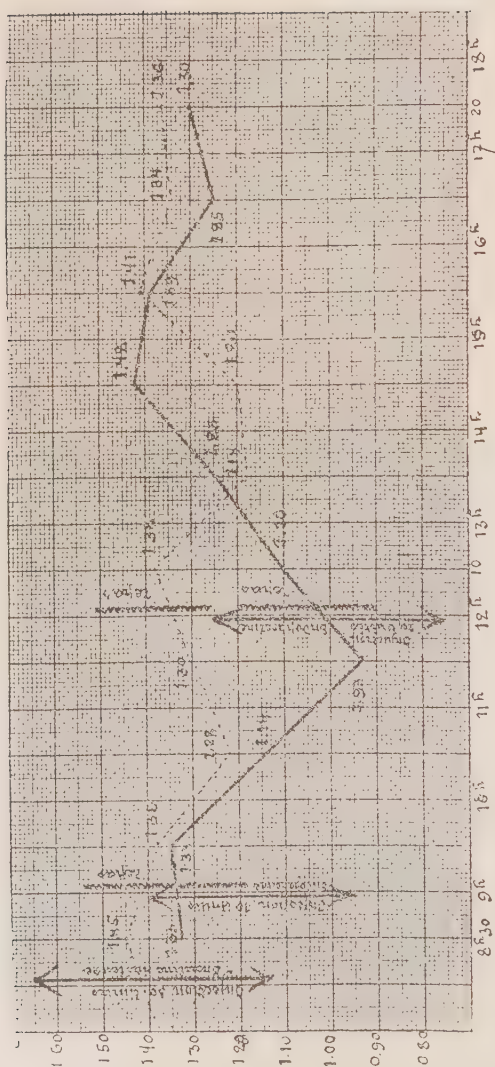
COURBE VI

Ech.... Diabétique tuberculeux.

..... épreuve à l'insuline huileuse, 30 unités en une seule fois.

— épreuve à l'endopancrine, 20 unités en deux fois.

COURBE VII: FAU...



COURBE VII

Fau.... Diabétique.

..... épreuve à l'insuline huileuse, 30 unités en une fois.

——— épreuve à l'endoponarine, 20 unités en deux fois.

Les quatre observations que nous venons de rapporter montrent que cette préparation d'insuline huileuse a agi, mais que son action a été inférieure à celle de l'insuline ordinaire, bien que cette dernière fut donnée à une dose plus faible. Par ailleurs, il ne nous a pas semblé que l'insuline huileuse chez ces 4 malades fut resorbée plus lentement que l'insuline en solution aqueuse.

Cette préparation ne nous ayant pas donné des résultats absolument satisfaisants, nous l'avons abandonnée et remplacée par une autre préparation (Lipenzyl préparé par M. Roussel) qui correspond à la formule :

Insuline	1 gr 50
Cholestérine	4 gr
Ether palmitique neutre.....	6 gr
Huile d'olive neutre	88 gr 50

C'est une préparation qui est solide à la température ambiante mais qu'un séjour de quelques minutes sous les vêtements liquéfie suffisamment pour qu'elle soit facilement injectable. Elle est renfermée dans une ampoule seringue portant des divisions telles qu'en injectant la quantité de préparation comprise entre deux divisions, on injecte 10 unités d'insuline.

Nous avons expérimenté cette préparation chez deux malades (courbe VIII Bet... et courbe IX Dur...). Ces malades étaient soumis à un régime constant qu'ils suivirent les jours d'expérience; mais, chez eux, nous avons complété les indications en mesurant leur glycémie le lendemain à jeun, 24 heures après la première injection d'insuline. Nous avons ainsi une meilleure idée de l'action prolongée de l'insuline et nous avons pu constater de cette manière que cette préparation d'insuline hui-

leuse avait une action plus prolongée que celle de l'insuline ordinaire.

Notre premier malade, Bet... diabétique, reçut 20 unités d'endopancrine à 7 h., à 12 h. et à 18 h. 30, 60 unités au total dans les 24 heures. Il prit son petit déjeuner à 7 h., son déjeuner à 12 h. 30 et son dîner à 19 h. Sa glycémie est à 1 gr. 13 à 9 h. 30; elle descend à 12 h. 30 immédiatement avant le déjeuner à 0 gr. 40 et remonte à 1 gr. 01 à 17 h. Le lendemain matin à 9 h., elle était à 2 gr. 06, le malade étant à jeun.

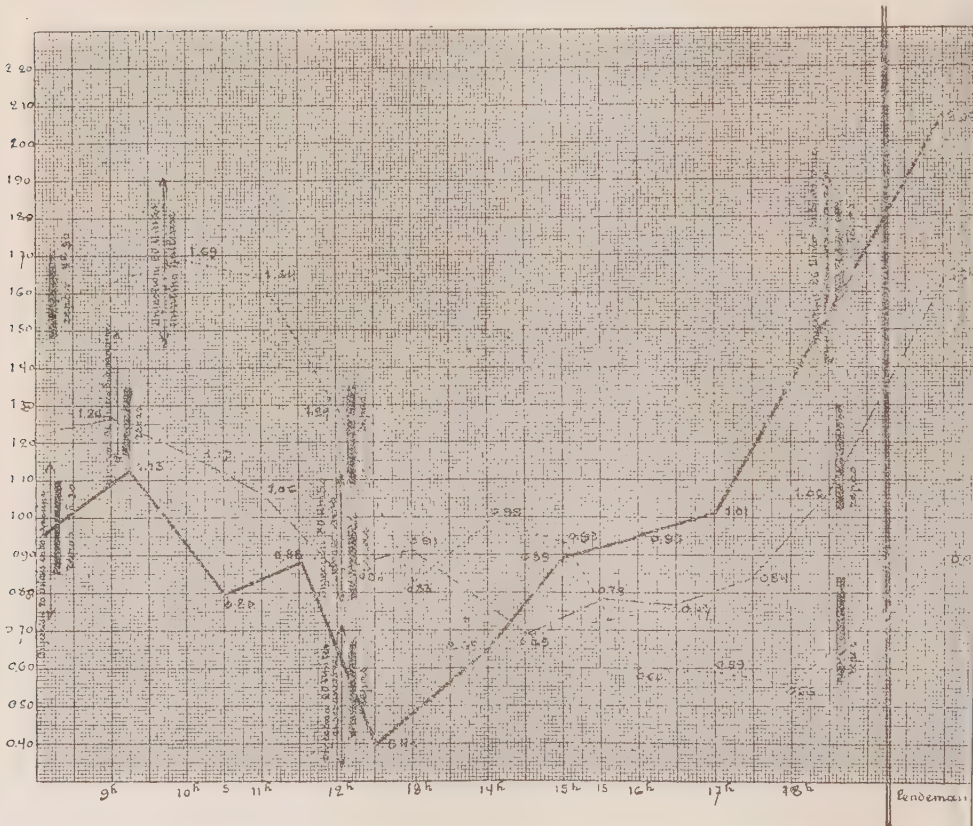
Un autre jour, il reçut, à 9 h. 30, 60 unités d'insuline huileuse, en une seule fois; à 7 h. 30, il avait pris son petit déjeuner et à 12 h. et à 18 h. 30 il prit son déjeuner et son dîner, absorbant ainsi aux mêmes heures les mêmes quantités d'hydrates de carbone que le jour d'expérience avec l'endopancrine. Sa glycémie débute à 10 h. à 1 gr. 69, tombe à 13 h. après le déjeuner à 0 gr. 83, se relève à 14 h. à 0 gr. 99 pour redescendre à 16 h. à 0 gr. 60 et finir à 18 h. à 0 gr. 56. Le lendemain matin à jeun, à 9 h. 45, elle était à 0 gr. 98.

La glycémie moyenne a été avec l'endopancrine de 0 gr. 97 et avec l'insuline huileuse de 1 gr. 1. La chute de la glycémie a été avec l'endopancrine de 64,60 pour 100 et avec l'insuline huileuse de 66,86 pour 100. En somme, chez ce malade, glycémie moyenne et abaissement de la glycémie ont sensiblement la même valeur quelle que soit l'insuline employée. Mais cependant l'insuline huileuse a eu une action certainement plus durable que l'endopancrine puisque le lendemain matin, la glycémie à jeun était sensiblement plus basse avec l'insuline huileuse qu'avec l'endopancrine (0 gr. 98 au lieu de 2 gr. 06), quoiqu'au début de l'expérience la glycémie fut plus élevée le jour l'insuline huileuse que le

jour d'endopancrine (1 gr. 69 au lieu de 1 gr. 13). D'après les deux courbes, on voit d'ailleurs que la glycémie au cours de la journée est tombée moins rapidement mais s'est également relevée moins vite avec l'insuline huileuse qu'avec l'insuline ordinaire. Notre expérience finissant pour l'endopancrine avant que l'on ait pratiqué la 3^e injection de 20 unités, on pouvait penser que si à la fin de notre expérience, la glycémie, le jour de l'insuline huileuse était sensiblement plus basse (0 gr. 56) que le jour de l'endopancrine (1 gr. 01), c'était du à ce que le malade avait reçu d'une part 60 unités d'insuline huileuse contre 40 unités d'insuline ordinaire d'autre part. Pour répondre à cette objection, nous avons recommencé l'expérience chez ce malade toujours soumis au même régime. Il reçut à 9 h. et à 12 h., 30 unités d'endopancrine (soit 60 unités au total); il prit à 9 h. 30 son petit déjeuner, à 12 h. 30 son déjeuner et à 19 h. son diner. Quelques minutes avant 9 h., sa glycémie (à jeun) était à 1 gr. 26. A 12 h. avant sa deuxième et dernière injection de 30 unités d'endopancrine, elle était tombée à 0 gr. 86. Après le déjeuner, à 13 h., elle était remontée à 0 gr. 91 pour redescendre à 14 h. 30 à 0 gr. 69. Après elle ne fit que remonter pour être à 1 gr. 06 à 18 h. 30. Le lendemain matin à jeun, à 9 h., elle était à 1 gr. 64. Dans cette expérience, la glycémie moyenne fut de 1 gr. et la chute de glycémie fut de 45,23 pour 100. Cette évolution de la glycémie se rapproche beaucoup de l'évolution de la glycémie sous l'influence de 60 unités d'endopancrine injectées en 3 fois. Il semble donc bien que la même dose (60 unités d'insuline) agisse plus lentement mais plus longtemps lorsqu'elle est mise dans une certaine solution huileuse que lorsqu'elle est mise en solution dans de l'eau.

Une seconde observation (courbe IX, Dur...) prise dans les mêmes conditions nous a donné des résultats en tous points comparables.

COURBE VIII BET...



COURBE VIII

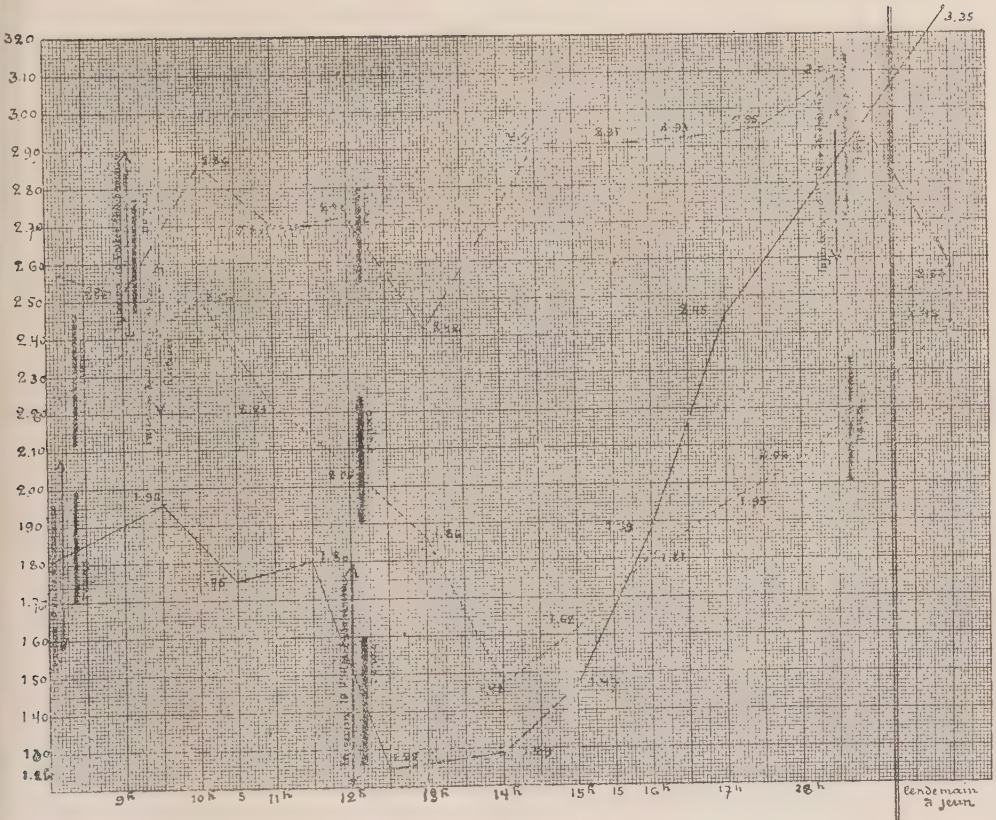
Bet..... Diabétique.

..... épreuve à l'insuline huileuse, 60 unités en une fois.

—.—.— épreuve à l'endopancrine, 60 unités en deux fois.

———— épreuve à l'endopancrine, 60 unités en trois fois.

COURBE IX DUR...



COURBE IX

Dur..... Diabétique.

..... épreuve à l'insuline huileuse, 30 unités en une fois.

— . — . — épreuve à l'endopancrine, 30 unités en une fois.

———— épreuve à l'endopancrine, 30 unités en trois fois.

Ainsi ces deux observations montrent qu'une bonne préparation d'insuline huileuse est capable d'avoir sur la glycémie une action moins rapide au début, mais certainement plus prolongée qu'une préparation aqueuse d'insuline.

Ces procédés d'examen sont évidemment intéressants mais cependant ils ne nous donnent pas d'une façon nette l'idée de l'avantage qu'il peut y avoir à remplacer l'insuline aqueuse par l'insuline huileuse. Chez quelques malades nous avons procédé d'une manière différente : en introduisant régulièrement dans le traitement de leur diabète de l'insuline huileuse à la même dose que l'insuline ordinaire et en répétant ces essais de dix jours chacun pendant une certaine période; ainsi le malade étant déjà équilibré et restant au même régime (régimes à dessein assez forts pour obtenir une glycosurie étale) nous avons pu comparer la quantité moyenne de sucre éliminé par les malades pendant les périodes où ils étaient traités par l'endopancrine et celles où ils recevaient de l'insuline huileuse.

Dans cette catégorie de recherches, nous avons expérimenté les différentes préparations d'insuline huileuse nous ayant déjà servi à l'étude des variations de la glycémie.

Avec la première préparation d'insuline huileuse qui répondait à la formule :

Huile d'olive	10 cm. ³
Métacholestérine	0 gr. 80
Myricine	1 gr. 50
Poudre d'insuline 40 unités par cm. ³ .	

Les résultats n'ont pas été très brillants. Chez les deux sujets observés, en plus d'une augmentation importante de la glycosurie, des accidents d'acidose assez sérieux, la baisse de l'état général, la perte de l'appétit, et même des troubles psychiques apparurent qui nous obligèrent à suspendre, au bout de 3 jours l'administration de l'insuline huileuse et à revenir à l'insuline ordinaire qui en quelques jours remit tout en ordre.

Voici d'ailleurs les observations qui sont très démonstratives :

OBSERV. I. — Rick... diabétique tuberculeux.

A) Régime comportant 152 gr. 5 d'hydrates de carbone totaux.

Traitement : 120 unités d'endopancrine par 24 h.

Glycosuries	{	4.36	}	Moyenne 7 gr. 72
		5.15		
		3.50		
		31.91		
		0		
		9.15		
	{	0	}	Tolérance 24 gr. 8

B) Régime comportant 136 gr. 47 d'hydrates de carbone totaux.

Traitement : 80 unités d'insuline huileuse.

Glycosuries	{	129.62	}	Moyenne 102 gr. Aucune tolérance.
		107.68		
		68.71		

C) Régime comportant 156 gr. 69 d'hydrates de carbone totaux.

Traitement : 120 unités d'endopancrine.

Glycosuries	19.31	} Moyenne 36 gr. 12
	52.36	
	44	
	40.09	
	35.46	
	36.36	
	25.31	Tolérance 0 gr. 57

On voit donc que 3 jours de traitement par cette insuline huileuse ont suffi à augmenter la glycosurie d'une quantité importante. La reprise du traitement par l'insuline ordinaire l'a ramenée au bout d'une semaine à des chiffres sensiblement moins élevés quoique encore plus grands qu'avant l'essai d'insuline huileuse. De même, la tolérance du malade en hydrates de carbone totaux de 24 gr. 8 est devenu nulle pendant le traitement par l'insuline huileuse pour remonter légèrement à 0 gr. 57 lors de la reprise du traitement par l'insuline ordinaire. De plus, dès le second jour de l'essai de l'insuline huileuse, une forte dépression de l'état général avec baisse de poids (69 kgs 600 le 2^e jour d'insuline huileuse), troubles oculaires, maux de tête sont apparus. Le 3^e jour, les mêmes phénomènes persistent et même s'accroissent, la bouche est sèche, les mouvements sont difficiles. Malgré la reprise du traitement par l'insuline ordinaire, ces phénomènes ne commencent à s'atténuer qu'au 3^e jour pour ne disparaître complètement qu'une semaine après.

OBSERV. II. — Bri..., diabétique tuberculeux.

A) Régime comportant 138 gr. 6 d'hydrates de carbone totaux.

Traitement : 80 unités d'endopancrine.

	29.98	
	25.64	
	48.12	
Glycosuries	82.48	Moyenne 44 gr. 56
	34.98	
	44	
	46.75	Tolérance 13 gr. 9

B) Régime comportant 138 gr. 4 d'hydrate de carbone totaux.

Traitement : 80 unités d'insuline huileuse.

	149.97	
Glycosuries	116.32	Moyenne 109 gr. 91
	63.45	Aucune tolérance

C) Régime comportant 138 gr. 4 d'hydrates de carbone.

Traitement : les 3 premiers jours 80 unités d'endopancrine.

les 3 jours suivants 90 unités d'endopancrine.

les 2 jours suivants 100 unités d'endopancrine.

	58.92	
	113.98	
Glycosuries	50.64	Moyenne 57 gr. 42
	87.05	
	45.12	
	35.75	
	9.81	Aucune tolérance

Comme chez le malade précédent, la glycosurie chez celui-ci a augmenté très fortement lors de l'essai d'insuline huileuse. Ce n'est qu'en portant la dose d'insuline ordinaire de 80 unités à 90 puis 100 unités que l'on est parvenu à réduire la glycosurie. Chez lui, la réaction de Gerhart qui était traduite par une croix avant l'essai montait à 3 croix le premier jour de l'essai, puis à 4 le 2^e et le 3^e jour, se maintenait à 4 le premier jour de la reprise de l'insuline ordinaire, descendait à 3 les 3 jours suivants, à 2 le 5^e jour, et enfin revenait à une le 6^e jour. De plus, dès le premier jour de l'essai apparaissaient une forte dépression de l'état général et une grande agitation (cris, colère, sensibilité exagérée) alors que ce malade était en général très calme. Le 2^e et le 3^e jour, l'état général était encore plus mauvais, les troubles du caractère plus accentués ; enfin de petits nodules, reliquat des injections d'insuline huileuse, étaient nettement perceptibles sous la peau. Tous ces troubles se calmèrent deux jours après la reprise de l'insuline ordinaire.

Ainsi, chez ces deux malades, cette préparation d'insuline huileuse n'eut manifestement aucun effet sur la glycosurie. Bien plus, celle-ci augmenta dans de fortes proportions et des phénomènes graves apparurent qui obligèrent à interrompre l'essai. Il semble qu'ici l'administration d'insuline huileuse fut équivalente à la suppression de toute insuline.

En présence de ces résultats, nous eumes recours à la seconde préparation qui correspondait à la formule :

Huile d'olive	10 gr.
Metacholesterine	0 gr. 26
Myricine	0 gr. 50
Poudre d'insuline 40 unités par cm ³ .	

Nous en avons fait l'essai chez deux malades dont les observations suivent :

OBSERV. III. — Mme Joua..., diabétique.

A) Régime comportant 251 gr. 5 d'hydrates de carbone totaux.

Traitement : 30 unités d'endopancrine.

Glycosuries	{	49.10	{	Moyenne 47 gr. 47
		45.82		
		24.99		
		43.41		
		37.50		
		79.56		
		51.91		Tolérance 174 gr.

B) Même régime.

Traitement : 30 unités d'insuline huileuse.

Glycosuries	{	97.29	{	Moyenne 36 gr. 98
		68.75		
		28.60		
		35.75		
		52.87		
		41.25		
		0		
		8.24		Tolérance 184 gr. 5
		0		

C) Même régime.

Traitement : 30 unités d'endopancrine.

Glycosuries	19.70	}	Moyenne 19 gr. 43
	12.20		
	12.02		
	15.75		
	4.45		
	6.48		
	6.33		
	42.13		
	12.71		
	52.92		
	39.60		Tolérance 202 gr.

Chez cette malade, la glycosurie diminue au fur et à mesure que le traitement se prolonge. Aussi est-il difficile d'apprécier l'influence de l'insuline huileuse sur la glycosurie et la tolérance du malade en hydrate de carbone. Il est probable que cette diminution de la glycosurie est due à l'amélioration de la malade sous l'influence du régime et que les différentes insulines employées n'ont eu qu'un rôle accessoire dans cette amélioration, sans qu'on puisse préjuger l'influence de chacune d'elle.

OBSERV. IV. — M^{me} Per..., diabétique.

A) Régime comportant 287 gr. 8 d'hydrates de carbone totaux.

Traitement : 30 unités d'endopancrine.

Glycouriés	10.30	} Moyenne 13 gr. 74
	17.92	
	10.63	
	8.80	
	3.39	
	30.54	
	14.65	Tolérance 244 gr. 1

B) Même régime.

Traitement : 30 unités d'insuline huileuse.

Glycosuries	45.92	} Moyenne 30 gr. 72
	16.73	
	27.50	
	27.50	
	10.57	
	50.74	
	45.99	
	51.55	
	27.49	Tolérance 227 gr. 1
	0	

C) Même régime.

Traitement : 30 unités d'endopancrine.

Glycosuries	11	} Moyenne 14 gr. 71
	41.25	
	25.38	
	39.60	
	19.25	
	24.40	
	4.58	
	3.54	
	0	
	0	
	2.89	Tolérance 243 gr. 1

Dans cette observation, l'insuline huileuse, qui par ailleurs a été bien supportée, n'a pas eu d'action réductrice sur la glycosurie qui, au contraire, a doublé pendant l'emploi d'insuline huileuse pour revenir à son taux antérieur lors de la reprise de l'insuline ordinaire.

De ces observations on peut donc conclure que cette insuline huileuse a bien une action sur la glycosurie, mais que c'est une action légère, en tous cas moins importante que celle de l'insuline ordinaire.

Notre troisième préparation d'insuline huileuse dont nous rappelons la formule :

Insuline	1 gr. 50
Cholestérine	4 gr.
Ether palmitique neutre	6 gr.
Huile d'olive neutre	88 gr.50

nous a donné des résultats plus intéressants :

OBSERV. V. — Mme Per..., diabétique.

A) Régime comportant 287 gr. 8 d'hydrates de carbone totaux.

Traitement : 30 unités d'endopancrine :

Glycosuries	11	Moyenne 14 gr. 71
	41.25	
	25.38	
	39.60	
	19.25	
	44.40	
	4.58	
	3.54	
	0	
	0	
	2.89	Tolérance 256 gr.

B) Même régime.

Traitement : 30 unités d'insuline huileuse.

Glycosuries	12.37	}	Moyenne 1 gr. 76
	0		
	0		
	0		
	0		
	0		
	0		Tolérance 256 gr.

Ici l'action de l'insuline huileuse est nette. Dès le second jour, la glycosurie était nulle et le demeurait tout le temps de l'essai.

OBSERV. VI. — Fou.... diabétique.

A) Régime comportant 41 gr. 1 d'hydrates de carbone totaux.

Traitement : 40 unités d'endopancrine.

Glycosuries	137.50	}	Moyenne 115 gr. 75
	121		
	84.60		
	94.27		
	98.20		
	109.98		
	148.50		
	137.50		
	110		Aucune tolérance

B) Même régime.

Traitement : 40 unités d'insuline huileuse.

Glycosuries	140.08	}	Moyenne 108 gr. 82
	117.84		
	95		
	96		
	68		
	126		Aucune tolérance

Dans ce cas, la chute de la glycosurie sans être aussi prononcée que dans le cas précédent est cependant appréciable.

OBSER. VII. — Mme Bu... diabétique tuberculeuse.

A) Régime comportant 153 gr. 5 d'hydrates de carbone totaux.

Traitement : 40 unités d'endopancrine.

Glycosuries	68.75	}	Moyenne 73 gr. 89
	71.50		
	45.82		
	110		
	56.18		
	82.50		Tolérance 39 gr. 6
	82.50		

B) Même régime.

Traitement : 40 unités d'insuline huileuse.

Glycosuries	66	}	Aucune tolérance
	156		Moyenne 115 gr. 75
	110		
	137.50		
	115		
	110		

C) Même régime.

Traitement : 40 unités d'endopancrine.

Glycosuries	109.98	} Moyenne 67 gr. 59
	29.46	
	68.75	
	103.12	
	46.82	
	84.37	
	36.66	Tolérance 45 gr.

Cette observation semble contredire les précédentes : seulement nous devons noter que cette malade avait en plus de son diabète une tuberculose pulmonaire traitée depuis 4 ans par un pneumothorax gauche. En janvier dernier, elle fit une poussée à droite qui nécessita l'institution d'un pneumothorax droit dont la première insufflation fut faite au moment de l'essai de l'insuline huileuse (février 1932). La malade décédait d'ailleurs au début de mars, 1932 des suites de cette bilatéralisation de sa tuberculose pulmonaire. Aussi, cette observation ne peut suffire, pensons-nous, à infirmer les deux observations précédente.

La conclusion de l'essai de cette insuline huileuse, est donc que celle-ci a une action réductrice sur la glycosurie mais que cette action n'est pas beaucoup plus forte que celle de l'insuline aqueuse.

Nous avons enfin terminé ce travail en expérimentant, de nouveau, une insuline huileuse préparée par M. Deslande et répondant à la formule :

Huile d'olive.....	10 gr.
Myricine.....	0 gr. 50
Métacholestérine.....	0 gr. 260
Poudre d'insuline.....	40 unités par cm ³

Cette insuline est solide à la température ambiante mais il suffit de la tenir quelques instants dans la main pour qu'elle se liquéfie suffisamment pour être injectée. L'injection qui se fait sous la peau n'est pas douloureuse et la préparation se résorbe bien.

Nous avons étudiée son action en dosant journellement le sucre dans les urines des malades et en mesurant chaque jour leur glycémie à jeun, leur régime demeurant le même durant toute l'expérience.

OBSERV. I. — Gra... 51 ans. Diabétique.

Le malade entre dans le service du Professeur Labbé avec une glycosurie moyenne de 100 gr. par jour. On le met à la cure de légumes verts durant trois jours, puis on institue un traitement comprenant un régime dosé à 142 gr. 2 d'hydrates de carbone par jour et une injection sous-cutanée de 20 unités d'insuline en solution huileuse.

La glycosurie passe en 10 jours de 65 gr. à 8 gr., donnant une glycosurie moyenne de 27 gr. 93.

La glycémie mesurée le matin à jeun a une valeur assez variable dont la moyenne est de 1 gr. 82 p. 1.000.

Au bout de 10 jours, on remplace l'injection de 20 unités d'insuline huileuse par une seule injection de 20 unités d'endopancrine en conservant le même régime.

La glycosurie durant une semaine a une valeur moyenne de 14 gr. 10 et la glycémie à jeun de 2 gr. 05 p. 1.000.

On continue encore l'endopancrine pendant une semaine, mais en faisant les 20 unités en deux fois au lieu d'une fois. Au bout de quatre jours la glycosurie tombe à 0; sa valeur moyenne pour la semaine est de 5 gr. 15.

Cette observation montre que, si la glycosurie est toujours allée en diminuant, la glycémie au contraire, a eu une valeur moyenne plus forte pendant le traitement par l'endopancrine que pendant celui par l'insuline huileuse. Cette apparente contradiction s'explique par l'amélioration du diabète sous l'influence du régime et de l'insuline, quelle qu'elle soit. Un fait est intéressant : la valeur moyenne de la glycémie qui fut plus basse sous l'influence de l'insuline huileuse que sous celle de l'endopancrine.

OBSERV. II. — Frey... Diabétique tuberculeux.

Il s'agit d'un malade dont la glycosurie était nulle depuis longtemps grâce à un régime comportant 172 gr. 2 d'hydrates de carbone par jour et à un traitement comportant 35 unités d'endopancrine.

Pendant 10 jours, on substitue aux 35 unités d'endopancrine, 35 unités d'insuline huileuse, injectées sous la peau en une seule fois sans rien changer au régime précédemment établi.

La glycosurie durant ces dix jours reste nulle. La glycémie mesurée à jeun tous les matins a une valeur moyenne de 2 gr. 82 pour 1.000.

Durant la semaine suivante, on revient à l'endopancrine, 35 unités en une fois, en conservant toujours le même régime.

La glycosurie reste toujours nulle, mais la glycémie, cette fois, a une valeur moyenne de 2 gr. 89 pour 1.000.

Ainsi chez cet homme dont le régime n'a pas varié, pas plus que la glycosurie, le remplacement de l'insuline huileuse par l'endopancrine a fait passer la valeur moyenne de la glycémie de 2 gr. 82 à 2 gr. 89 p. 1.000.

Il semble, d'après ces deux observations que cette insuline huileuse ait une action à peu près analogue à celle de l'insuline ordinaire sur les caractéristiques diabétiques.

CONCLUSIONS

Dans ce travail, nous avons étudié l'action de plusieurs solutions ou suspensions d'insuline dans de l'huile, d'une part sur la glycémie, d'autre part sur la glycosurie.

Les solutions d'insuline dans l'huile, déjà étudiées par MM. Labbé et R. Boulin nous ont paru avoir sensiblement la même action sur la glycémie que l'insuline ordinaire. Sur la glycosurie, leur action a été nettement inférieure à celle de l'insuline ordinaire. Par suite, leur emploi dans la thérapeutique du diabète ne nous paraît pas présenter le moindre intérêt.

Les suspensions d'insuline dans un mélange gras ont eu des actions diverses en rapport avec leur composition. C'est ainsi que l'action des suspensions d'insuline dans un milieu gras facilement liquéfiable fut sensiblement la même que celle de l'insuline en solution aqueuse. Les suspensions très consistantes et partant difficilement liquéfiables furent sans action. Seules, les suspensions moyennement consistantes, se liquéfiant à la température du corps et restant liquides après avoir été injectées sous la peau ont paru présenter quelques avantages sur les solutions aqueuses d'insuline.

En effet, leur action sur la glycémie est nette. Avec elle, la glycémie tombe moins brutalement et remonte plus lentement. L'action de l'insuline semble gagner en durée ce qu'elle perd en rapidité. C'est ainsi que 24 heures après l'injection, la glycémie à jeun est encoee à un taux plus bas que le jour de l'injection. Enfin, quoique les doses d'insuline injectée aient été assez fortes (60 unités en une fois), nous n'avons pas observé de malaises d'hypoglycémie.

Par contre, leur action sur la glycosurie fut peu marquée et inconstante. Dans deux observations, la moyenne de la glycosurie fut plus basse lorsque les malades furent traités par l'insuline ordinaire. Dans deux autres observations, ce fut l'inverse qui se produisit.

Dans ces conditions, on ne voit guère pourquoi généraliser la méthode d'autant que les inconvénients en sont évidents.

L'insuline en suspension huileuse offre, en effet, un gros désavantage. Avant l'injection, il faut chauffer la préparation pour la liquéfier et la rendre ainsi injectable. Cette obligation fait penser que le produit, injecté sous la peau, n'aura pas chaque fois la même consistance. Par suite, il se résorbera plus ou moins vite et ses effets seront variables. Cette irrégularité possible dans l'action du produit suffit à limiter son emploi et même à l'exclure de l'arsenal thérapeutique. D'ailleurs, il existe d'autres inconvénients. Etant donné qu'il s'agit d'une suspension huileuse, les injections sont moins commodes à faire et sont plus douloureuses que les injections d'une solution aqueuse, ce qui, presque sûrement empêchera les malades de se faire leurs injections eux-mêmes.

Aussi, et c'est notre conclusion, il vaut mieux ne pas

généraliser l'emploi de l'insuline huileuse. Malgré quelques avantages, il est préférable de s'en tenir encore à l'insuline ordinaire.

Vu : Le Président,

M. LABBÉ.

Vu : Le Doyen,

BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

AUBERTIN E. — L'Insuline.

BANTING (F.-G.), BEST (C.-H.), COLLIP, MACLEOD et NOBLE.
— American Journal of Physiology. 162-176. Septembre 1922.

BANTING (F.-G.) et BEST (C.-H.). — Journal of laboratory and Clinical Médecine, 251-266. Février 1922.

BANTING (F.-G.) et BEST (C.-H.). — Journal of laboratory and Clinical Medicine. 464-472. Mai 1922.

BERTRAM. — Klinische Wochenschrift. 1.106. 1925.

BURGESS (N.), CAMPBELL, OSMAN et PAYNE. — The Lancet. 777. 6 octobre 1923.

CHABANIER (H.), LOBO-ONELL et LÉLU. — Etude clinique d'une préparation d'insuline en suspension huileuse. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 29 juillet 1930.

— Résultats obtenus à l'aide d'une suspension huileuse d'insuline dans l'attaque des diabètes graves. *Presse Médicale*, 14 février 1931.

HEDVALE ERIK. — Acta Medica Scandinavica. 3-4, p. 334, 1925.

KROGH (A.). — Deutsche medizinische Wochenschrift. 1321-1322, 19 octobre 1923.

— Acta Medica Scandinavica. Supplém. 7, p. 121-127, 1924.

LABBÉ (M.). — Bulletin et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris, 12 juillet 1923.

LABBÉ (M.), BOULIN (R.) et SOULIÉ. — Insuline huileuse. Bulletin et mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris, 27 juin 1930.

LANGE (H.) et SCHÖEN (R.). — Klinische Wochenschrift, 362, 19 février 1925.

LAWRENCE (R.). — The Lancet, 299, août 1924.

LEYTON (O.). — Administration of insulin in suspension. The Lancet, 1756-1759, 13 avril 1929.

— Clinic Med. and Surg. 36299-36302, mai 1929.

— Arch. de Med., cir. y espec. 30597-30600, 18 mai 1929.

— L'administration de l'insuline huileuse. Bulletin et mémoires de la Société Médicale des hôpitaux de Paris, 14 juin 1929.

LYON (Murray). — The Lancet, 158, 26 juillet 1924.

MAJOR (R.-H.) et DAVIS (R.-C.). — *Journal of the American Medical Association*, 1798, 13 juin 1924.

STRAUCH (B.) et BERNHARDT. — Repository Injections : How to obtain lasting effects with injected water-soluble medicaments such as Insulin and Epinephrine. *Journal of the American Medical Association*, 6 avril 1929.

RATHERY et RUDOLF (M.). — Les maladies de la nutrition en 1931 (revue annuelle). *Paris-Médical*, 2 mai 1931.

RATHERY, Mlle LEVINA et DEROT. — Insuline huileuse et diabète. Bulletin et mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 30 octobre 1931.

